

Veli-Matti Karjalainen

AGOMELATIINI MASENNUKSEN JA MUIDEN SAIRAUKSIEN HOIDOSSA

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Syyslukukausi 2019

Veli-Matti Karjalainen

AGOMELATIINI MASENNUKSEN JA MUIDEN SAIRAUKSIEN HOIDOSSA

Kliininen laitos, Psykiatria

Syyslukukausi 2019

Vastuhenkilö: Sinikka Luutonen

TURUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta

KARJALAINEN, VELI-MATTI: Agomelatiini masennuksen ja muiden
sairauksien hoidossa

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 23 s.
Psykiatria
Marraskuu 2019

Agomelatiini on uudenlainen masennuslääke, joka eroaa vaikutusmekanismiltaan ja haittavaikutuksiltaan muista masennuslääkkeistä. Tässä kirjallisuuskatsauksessa tarkastellaan agomelatiinin käyttöä, tehoa ja siedettävyyttä eri sairauksien hoidossa. Kirjallisuuskatsauksen lähteinä käytettiin PubMed-tietokannan kautta haettuja laajempia katsauksia, meta-analyysejä sekä yksittäisiä tutkimuksia.

Agomelatiini on rakenteeltaan ja vaikutusmekanismiltaan melatoniinin kaltainen, ja normalisoi unta sekä korjaa häiriintynyttä vuorokausirytmää. Lisäksi agomelatiini on serotoniinireseptorin 5-HT_{2C} vastavaikuttaja ja siten lisää etuaivokuorelta vapautuvan noradrenaliinin ja dopamiinin määrää. Lääke on painoneutraali, eikä lääkkeellä esiinny seksuaali-, ruuansulatus- tai sydän- ja verisuonihaittavaikutuksia. Maksa-arvoja on seurattava hoidon aikana, sillä lääkkeen käyttöön liittyy riski maksavaurioon ja maksaentsyymien nousuun.

Masennus ja ahdistuneisuushäiriöt ovat yleisimpiä mielenterveyden häiriöitä. Näiden sairauksien hoidossa masennuslääkehoito on osoittautunut tehokkaaksi hoitomuodoksi psykoterapian ohella. Agomelatiini on masennuksen ja yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoidossa yhtä tehokas verrattuna muihin masennuslääkkeisiin. Siedettävyydeltään agomelatiini on muita masennuslääkkeitä parempi. Agomelatiinihoidolla on saatu alustavissa tutkimuksissa lupaavia tuloksia myös hoidettaessa unettomuudesta, pakko-oireisesta häiriöstä, fibromyalgiasta tai migreenistä kärsiviä potilaita.

Asiasanat: agomelatiini, masennus, yleistynyt ahdistuneisuushäiriö

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	1
2 AGOMELATIINI	2
2.1 Agomelatiinin rakenne ja vaikutusmekanismit	2
2.2 Agomelatiinin lääkekehitys ja historia	3
3 AGOMELATIINI SAIRAUKSIEN HOIDOSSA	4
3.1 Masennustilan akuuttihoitovaihe	4
3.2 Masennustilan jatko- ja ylläpitohoito	5
3.3 Kaamosmasennus	6
3.4 Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö	6
3.5 Muut ahdistuneisuushäiriöt	7
3.6 Unettomuus	8
3.7 Muut sairaudet	9
4 HAITTAVAIKUTUKSET JA LÄÄKEINTERAKTIOT	10
4.1 Agomelatiinin haittavaikutukset	10
4.2 Maksaentsyymien seuranta	11
4.3 CYP1A2-entsyymien estäjät ja induktorit	12
4.4 Yhteiskäyttö	13
5 TAPAUSSÉLOSTUKSET	14
5.1 Potilas 1	14
5.2 Potilas 2	14
6 POHDINTA	15
LÄHTEET	17

1 JOHDANTO

Ajankohtaisesti jostain mielenterveyden häiriöstä kärsii suomalaisista aikuisista joka viides. Ahdistuneisuushäiriöt ja masennus ovat yleisimpiä mielenterveyden häiriöitä. Masennus on yleisin työkyvyttömyyseläkkeen syy ja aiheuttaa mittavia kansanterveydellisiä ja -taloudellisia ongelmia. Kahdeksalla prosentilla naisista ja kuudella prosentilla miehistä on todettu masennus ja vastaava osuus on käyttänyt masennuslääkkeitä viimeisen vuoden aikana.¹ Masennuslääkehoito on teholtaan vaikuttavaa masennuksen ja ahdistuneisuushäiriöiden hoidossa. Hoidon tuloksellisuutta vähentävät kuitenkin masennuslääkkeiden haittavaikutukset ja niistä johtuvat ongelmat hoitomyöntyvyydessä.

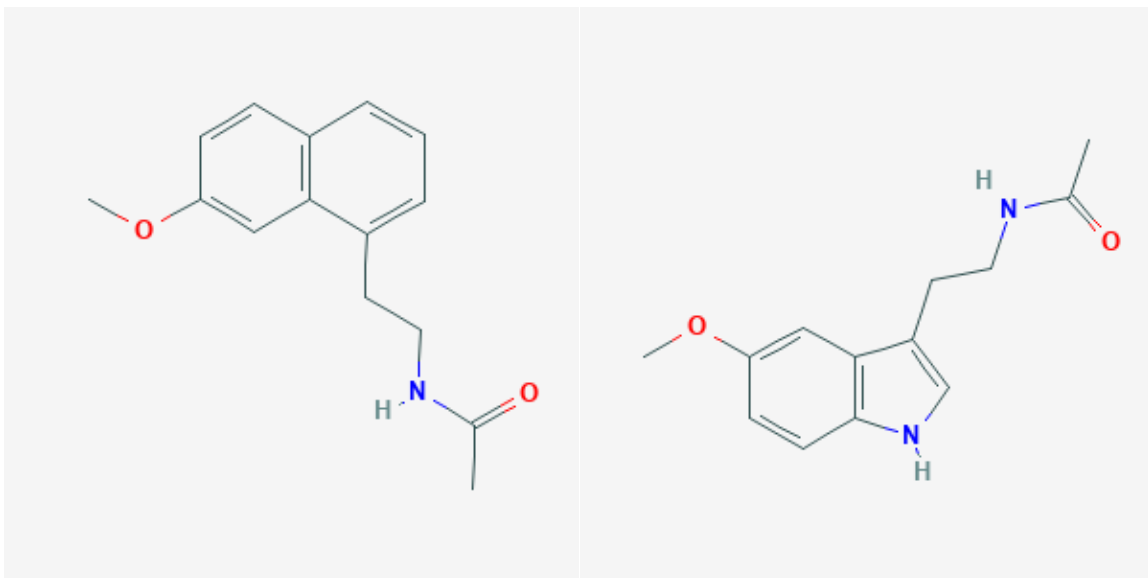
Agomelatiini on uudenlainen masennuslääke, jolle myönnettiin myyntilupa Euroopassa ja Suomessa vuonna 2009. Agomelatiini eroaa vaikutusmekanismeiltaan muista masennuslääkkeistä. Se on melatoniinireseptorien MT₁ ja MT₂ agonisti sekä serotoniinireseptorin 5-HT_{2C} antagonisti. Melatonergisen vaikutuksensa vuoksi agomelatiinin on todettu normalisoivan unta ja häiriintynyttä vuorokausirytmää. Masennuksen ja yleistyneen ahdistuneisuushäiriön akuuttivaiheen hoidossa agomelatiini on yhtä tehokas muihin masennuslääkkeisiin verrattuna^{2,3,4}. Lääkkeen haittavaikutukset ovat lieviä ja ohimeneviä ja agomelatiini on siedettävyydeltään parempi muihin masennuslääkkeisiin verrattuna^{2,3}. Maksarvoja on seurattava määrätysin väliajoin puolen vuoden ajan, sillä agomelatiinin käyttöön liittyy riski maksavaurioon ja maksaentsyymien nousuun.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena oli selvittää agomelatiinin käyttöä, tehoa ja siedettävyyttä eri sairauksien hoidossa. Lisäksi katsauksessa käydään läpi agomelatiinin vaikutusmekanismeja sekä haittavaikutuksia. Kirjallisuuskatsauksen pääasiallisiksi lähteiksi haettiin julkaisuja PubMed-tietokannasta. Hakusanoina käytettiin muun muassa ”agomelatine”, ”depression”, ”anxiety disorder”, ”insomnia”, ”liver enzymes” ja ”meta-analysis”. Lähteinä toimivat laajemmat katsaukset ja meta-analyysit, yksittäiset tutkimukset sekä kansalliset Käypä Hoito -suositukset ja psykiatrian alan kirjallisuus. Kirjallisuuskatsauksen lopussa käydään läpi tapauselostukset kahdesta potilaasta, joiden masennuksen hoidossa agomelatiini osoittautui tehokkaaksi hoidoksi.

2 AGOMELATIINI

2.1 Agomelatiinin rakenne ja vaikutusmekanismit

Agomelatiini on rakenteeltaan melatoniinin kaltainen, vahva melatoniinireseptorien MT₁ ja MT₂ agonisti (kuva 1). Nämä reseptorit säätelevät vuorokausirytmää suprakiasmaattisessa tumakkeessa⁵. MT₁- ja MT₂-reseptorien aktivaatio vaikuttaa sirkadiaanisen rytmin ylläpitoon ja unen säätelyyn⁶. Melatoniinista poiketen agomelatiini on myös serotoniinireseptorin 5-HT_{2C} antagonisti. Agomelatiini lisää etuaivokuorelta vapautuvan noradrenaliinin ja dopamiinin, muttei serotoniinin, määrää⁷.



Kuva 1. Agomelatiinin ja melatoniinin kemiallinen rakenne. (PubChem-tietokanta)

Agomelatiini otetaan suun kautta ja lääke imeytyy nopeasti ja tehokkaasti (yli 80-prosenttisesti). Absoluuttinen hyötyosuus on pieni, alle 5 prosenttia, hyötyosuuden ollessa suurempi naisilla kuin miehillä. Ruokailulla ei ole vaikutusta hyötyosuuteen eikä imeytymisnopeuteen. Hyötyosuus vaihtelee huomattavasti yksilöiden välillä. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 1—2 tunnin kuluttua ja plasman proteiineihin agomelatiini sitoutuu 95-prosenttisesti. Agomelatiinin eliminaatio on nopeaa ja puoliintumisaika plasmassa on keskimäärin 1—2 tuntia. Agomelatiini metaboloituu maksassa 90-prosenttisesti CYP1A2-entsyymien ja 10-prosenttisesti CYP2C9- ja CYP2C19-entsyymien välityksellä. Näiden entsyymien estäjät ja induktorit voivat siten nostaa tai laskea agomelatiinin hyötyosuutta merkittävästi. Agomelatiinin metaboliitit, hydroksyloitunut ja demetyloitunut agomelatiini, eivät ole aktiivisia, ja ne konjugoituvat ja eliminoituvat nopeasti virtsan kautta.

Suosittelun annos on 25 mg kerran vuorokaudessa nukkumaanmenon yhteydessä. Annosta voidaan suurentaa tarvittaessa 50 mg kerran vuorokaudessa.⁸

2.2 Agomelatiinin lääkekehitys ja historia

Melatonergisten agonistien lääketutkimukset alkoivat Servierin lääkeyhtiössä 1980-luvun lopulla. Keskiössä tälle oli ymmärrys siitä, että sirkadiaanisen rytmin häiriöillä on olennainen merkitys masennustilojen patofysiologiassa^{9, 10, 11}. 1990-luvulla todettiin melatoniinin naftaleenijohdannaisilla olevan korkea affiniteetti melatoniinireseptoreihin. Agomelatiini vaikutti lupaavimmalta naftaleenijohdokselta^{12, 13}.

Agomelatiinin todettiin aktivoivan tehokkaasti kloonattuja ihmisen MT₁- ja MT₂-reseptoreita¹⁴. Agomelatiinin antagonisoiva vaikutus serotoniinireseptoriin 5-HT_{2C} todettiin 1990-luvun lopulla⁹. Lupaavien jyrksijöillä tehtyjen tutkimusten jälkeen agomelatiinin ensimmäisen vaiheen tutkimukset ihmisillä aloitettiin niin ikään 1990-luvun lopulla^{15, 16}. Terveillä vapaaehtoisilla sirkadiaanisen rytmin resynkronisaation todettiin aktivoituvan jo yhden tunnin agomelatiinialtistuksessa. Ensimmäisen vaiheen tutkimuksissa agomelatiini oli hyvin siedetty ja korkeillakin 800-1200 milligramman annoksilla haittavaikutuksina oli lähinnä lievää päänsärkyä ja sedaatiota.

Toisen vaiheen vuonna 2002 julkaistussa tutkimuksessa vertailtiin 1 mg, 5 mg ja 25 mg agomelatiiniannoksia masentuneiden potilaiden hoidossa¹⁷. Kaksoissokkoutetussa ja lumekontrolloidussa tutkimuksessa 25 mg annoksella agomelatiini oli lumelääkettä tehokkaampi Hamiltonin masennusasteikolla (HAM-D) mitattuna. Kolmannen vaiheen tutkimuksissa agomelatiini oli teholtaan venlafaksiinin ja sertraliinin kaltainen, ja hoidon keskeyttäneiden määrä oli agomelatiiniryhmässä muita pienempi^{18, 19}.

Agomelatiinille (kauppanimeltään Valdoxan/Thymanax) myönnettiin myyntilupa Euroopassa helmikuussa 2009 masennustilojen hoitoon. Suomessa lääke on ollut saatavilla 1.8.2009 alkaen²⁰. Agomelatiini oli ensimmäinen myyntiluvan saanut masennuslääke, jonka toiminta ei perustunut monoaminergiseen mekanismiin⁹. Alkuperäisen Valdoxan-valmisteen patentin suoja-aika umpeutui vuonna 2019 ja rinnakkaisvalmisteita on myynnissä.

3 AGOMELATIINI SAIRAUKSIEN HOIDOSSA

3.1 Masennustilan akuuttihoitovaihe

Masennustilasta kärsii vuosittain 6—8 prosenttia suomalaisista ja depressio on yksi suurimpia kansanterveysongelmia. Perusterveydenhuollon vastuulla on lievien ja keskivaikeiden masennustilojen hoito. Psykoterapia ja lääkehoito ovat yhtä tehokkaita lievittämään masennuksen oireita ja hoidon teho kasvaa näitä hoitomuotoja yhdistämällä. Psykoterapian saatavuus, kustannukset sekä viive tuettuun kuntoutuspsykoterapiaan voivat kuitenkin hankaloittaa terapian aloitusta. Lääkehoidon merkitys korostuu, mitä vaikeammasta masennuksesta on kysymys. Keskimäärin kahdella kolmasosalla lääkehoitoa käyttävistä on havaittavissa selvä lääkevaste 4—6 viikossa ja täysin oireettomiksi tulee miltei puolet käyttäjistä.^{1, 21, 22}

Agomelatiinin teho masennustilojen hoidossa on osoitettu useissa tutkimuksissa. Seuranta-aika tutkimuksissa on pääosin ollut 6—12 viikkoa. Laajin ja tuorein systemaattinen kirjallisuuskatsaus ja verkostometa-analyysi 21:n eri masennuslääkkeen tehosta ja hoitomyöntyvyydestä on Ciprianin, Furukawan, Salantin ja työtovereiden julkaisu Lancetissa vuonna 2018. Tähän verkostometa-analyysiin sisällytettiin 522 tutkimusta ja aineiston suuruus oli 116 477 potilasta. Potilaista suurin osa sairasti keskivaikeaa tai vaikeaa masennusta. Tutkimukset olivat julkaistuja tai julkaisemattomia, kaksoissokkoutettuja, satunnaistettuja ja kontrolloituja tutkimuksia. Tutkimukset olivat joko lumekontrolloituja ja/tai keskenään vertailevia tutkimuksia.²

Verkostometa-analyysissä teho (efficacy) määriteltiin hoitovasteeksi, jossa vaadittiin vähintään 50 prosentin lasku Hamiltonin depressioasteikon (HAM-D) pisteytyksessä. Hoitomyöntyvyys (acceptability) määriteltiin hoidon keskeyttämisenä mistä tahansa syystä.

Tehon suhteen kaikki 21 masennuslääkettä olivat tehokkaampia kuin lumelääke. Hoitomyöntyvyyden osalta agomelatiinilla ja fluoksetiinilla hoidetuilla oli vähemmän keskeyttäneitä lumelääkkeeseen verrattuna. Sivuvaikutusten vuoksi keskeyttäneitä oli kaikilla masennuslääkkeillä, paitsi agomelatiinilla, enemmän kuin lumelääkkeellä hoidetuilla.

Verkostometa-analyysin 194:ssä keskenään vertailevassa tutkimuksessa (34 196 potilasta) osoitettiin agomelatiinin, amitriptyliinin, essitalopraamin, mirtatsapiinin, paroksetiinin, venlafaksiinin ja vortiooksetiinin olevan muita masennuslääkkeitä tehokkaampia.

Hoitomyyntyvyyden osalta agomelatiini, sitalopraami, essitalopraami, fluoksetiini, sertraliini ja vortioketiini olivat muita masennuslääkkeitä siedettävämpiä.

Vuonna 2013 julkaistussa Cochrane-tietokannan systemaattisessa katsauksessa (13 tutkimusta, 4 495 potilasta) osoitettiin, että agomelatiini ei ollut teholtaan huonompi (muttei parempikaan) muihin masennuslääkkeisiin verrattuna. Hoitoa seurattiin kuudesta kahteentoista viikkoon. Agomelatiinin siedettävyyden haittavaikutusten osalta oli venlafaksiinia ja paroksetiinia parempi ja samaa luokkaa kuin muilla selektiivisillä serotoniinin takaisinoton estäjillä (SSRI-lääkkeillä).²³ Vuonna 2014 julkaistussa meta-analyysissä (20 tutkimusta, potilaita 7 460) agomelatiini oli teholtaan tavanomaisten masennuslääkkeiden, kuten essitalopraamin, paroksetiinin ja venlafaksiinin, kaltainen²⁴.

Heun, Ahokas, Boyer ja työtoverit osoittivat vuonna 2013 tutkimuksessaan agomelatiinin olevan lumelääkettä tehokkaampi iäkkäiden (yli 65-vuotiaiden) depression hoidossa. Agomelatiinin teho oli osoitettavissa myös yli 75-vuotiailla ja lääke oli hyvin siedetty. Tutkimuksen 222 potilaasta 69 oli yli 75-vuotiaita, joista agomelatiinilla hoidettuja oli 48.²⁵ Yli 75-vuotiailla agomelatiinin käytöstä on kuitenkin vähän tutkittua tietoa.

3.2 Masennustilan jatko- ja ylläpitohoito

Mikäli potilaalla on esiintynyt vähintään kolme ainakin keskivaikeaa masennusjaksoa, on pysyvä ylläpitolääkehoito suositeltavaa. Masennuslääkkeen hyvä lääkevaste akuuttivaiheessa puoltaa saman lääkkeen jatkamista myös masennuksen pitkäaikaishoidossa. Hyvin pitkäaikaisen hoidon tehosta on kuitenkin vain vähän tutkimustietoa.^{21, 22}

Usean tutkimuksen yhdistetyssä analyysissä agomelatiini oli puolen vuoden seurannassa vähintään yhtä tehokas kuin SSRI-lääkkeet²⁶. Agomelatiinilla hoidetuilla ei masennuksen relapseja esiinny sen enempää kuin SSRI-lääkkeillä²³.

Agomelatiinin antidepressiivinen teho näyttää säilyvän vielä 10 kuukauden seurannassa, jossa relapsin riski oli merkittävästi pienempi verrattuna lumelääkkeeseen (23,9 prosenttia ja 50,0 prosenttia vastaavasti)²⁷. Vuonna 2003 julkaistussa systemaattisessa katsauksessa riski relapsiin vähintään 12 kuukauden seurannassa oli masennuslääkkeillä hoidetuilla 18 prosenttia

ja lumelääkkeellä 41 prosenttia (agomelatiinia ei ollut katsauksessa mukana)²⁸. Agomelatiinia voidaan siten harkita käytettävän myös masennustilan jatko- ja ylläpitohoitovaiheessa.

3.3 Kaamosmasennus

Talvikauteen ja pimeyteen liittyvää masennusta kutsutaan kaamosmasennukseksi (seasonal affective disorder, SAD). Kaamosmasennuksesta kärsii vuosittain noin yksi prosentti väestöstä. Hoidoksi suositellaan kirkasvalohoitoa, jolla 67—83 prosenttia potilaista saa kliinisesti hyvän hoitovasteen. Tutkimusten mukaan myös SSRI-lääkkeet tehoavat kaamosmasennukseen.²¹

Avoimessa tutkimuksessa, jossa hoidettiin 37 kaamosmasennuksesta kärsivää potilasta agomelatiinilla 14 viikon ajan, remission saavutti 70,3 prosenttia potilaista²⁹. Tuoreessa Cochrane-tietokannan systemaattisessa katsauksessa vain yksi, julkaisematon tutkimus täytti tutkijoiden kelpoisuusstandardit. Agomelatiini ei teholtaan eronnut lumelääkkeestä kaamosmasennuksen hoidossa.³⁰

3.4 Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö

Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö on oireyhtymä, josta kärsii 1,2—6,7 prosenttia väestöstä²¹. Esiintyvyys perusterveydenhuollossa on 4—8 prosenttia ja se on kaksi kertaa yleisempää naisilla kuin miehillä³¹. Diagnostista yleiselle ahdistuneisuushäiriölle on vähintään puolen vuoden ajan esiintyvä korostunut jännittyneisyys, huolestuneisuus ja pelokkuus suhteessa arkipäivän tapahtumiin sekä vähintään yksi autonomiseen kiihotustilaan viittaava oire, kuten sydämentykytys, hikoilu tai vapina. Lisäksi esiintyy vähintään kolme muuta oiretta, kuten epämiellyttävää tunnetta rinnassa, vatsakipua, pyörryttävä oloa, lihassärkyä tai -kipua, palan tunnetta kurkussa, levottomuutta tai kykenemättömyyttä rentoutua, ärtyneisyyttä tai keskittymisvaikeuksia.

Yleistyneen ahdistuneisuuden ja muiden psykiatristen häiriöiden samanaikainen esiintyminen on tavallista. Samanaikaisen masennustilan yleisyys on 14 prosenttia, sosiaalisten tilanteiden pelon 59 prosenttia ja paniikkihäiriön 27 prosenttia.²¹ Masennuslääkehoito on ensisijainen lääkehoito yleistyneen ahdistuneisuushäiriön akuuttivaiheessa sekä myös jatkohoidossa (yli kolme kuukautta kestävä lääkehoito). Lyhytaikaisessa hoidossa bentsodiatsepiinit ovat

tehokkaita, mutta riippuvuusriskin vuoksi päivittäistä ja yli neljän viikon hoitoa tulisi välttää. Kognitiiviset psykoterapiat ja psykoedukaatio ovat osoittautuneet myös vaikuttaviksi hoidoiksi.

Tuoreessa, vuonna 2019 julkaistussa systemaattisessa katsauksessa ja verkostometanalyysissä (89 tutkimusta, 25 441 potilasta) vertailtiin 22 eri masennuslääkkeen sekä lumelääkkeen tehoa ja niihin liittyvää hoitomyöntyvyyttä yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoidossa. Agomelatiini osoittautui teholtaan vaikuttavaksi hoidoksi ja oli siedettävyydeltään parempi kuin bentsodiatsepiinit, ketiapiini ja paroksetiini.³² On kuitenkin huomioitava, että verkostometanalyysiin sisältyi vain kaksi tutkimusta agomelatiinista^{3,4}.

Agomelatiini on osoittautunut lumelääkettä tehokkaammaksi yleistyneen ahdistuneisuushäiriön akuuttivaiheen hoidossa ja on siedettävyydeltään lumelääkkeen kaltainen³. Puolen vuoden seurannassa agomelatiini esti relapseja lumelääkettä tehokkaammin³³. Agomelatiini on teholtaan essitalopraamin veroinen ja siedettävyydeltään parempi akuuttivaiheen hoidossa^{4,34}. Agomelatiinin teho on annosriippuvainen ja suositeltu 25 mg vuorokausiannos on 10 mg annosta tehokkaampi³⁵. Agomelatiinia voidaan siten käyttää yleistyneen ahdistuneisuushäiriön akuuttivaiheen hoidossa ja tutkimustulokset ovat lupaavia myös jatkohoidon osalta.

3.5 Muut ahdistuneisuushäiriöt

Agomelatiinin tehosta paniikkihäiriön hoidossa on lupaavia tuloksia. Avoimessa tutkimuksessa (11 potilasta) agomelatiinilla hoidetuilla potilailla paniikkioirekyselyn (PDSS, Panic Disorder Severity Scale) oirepisteet vähenivät jo kahdessa viikossa³⁶.

Viiden paniikkihäiriötä sairastavan potilaan tapaussarjaselostuksessa paniikkikohtausten määrä ja ahdistusoireet vähenivät ja unen laatu parani kaikilla potilailla kuuden viikon agomelatiinihoidolla³⁷. Yhden potilaan tapausselostuksessa sosiaalisten tilanteiden pelosta kärsivällä potilaalla oireet lievittyivät selvästi agomelatiinihoidolla. Potilas ei pystynyt käyttämään SSRI-lääkkeitä eikä serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjiä niiden haittavaikutusten vuoksi.³⁸ Satunnaistettujen ja kontrolloitujen tutkimusten tulokset paniikkihäiriön ja sosiaalisten tilanteiden pelon hoidosta agomelatiinilla kuitenkin puuttuvat.

3.6 Unettomuus

Melatonergisen ja sedatiivisen vaikutuksensa vuoksi agomelatiinia käytetään melatoniinin tavoin unettomuuden hoidossa. Useimmat tutkimukset agomelatiinin vaikutuksesta uneen on kuitenkin tehty masentuneilla potilailla.

Laajassa meta-analyysissä (276 tutkimusta) vertailtiin 14 eri masennuslääkkeen aiheuttamaa unettomuutta ja uneliaisuutta masentuneilla potilailla. Vertailussa vain agomelatiini aiheutti lumelääkettä harvemmin unettomuutta. Agomelatiini ei myöskään aiheuttanut uneliaisuutta lumelääkettä useammin.³⁹

Kuuden viikon seurannassa agomelatiini paransi unen jatkuvuutta ja laatua masentuneilla potilailla. Tutkimuksessa seurattiin potilaita polysomnografian ja aivosähkökäyrän avulla. Vilkeuden määrään, tiheyteen ja latenssiin hoidolla ei ollut vaikutusta. Kuuden viikon kohdalla hidasaaltouksen määrä oli kasvanut alkuvaiheeseen verrattuna.⁴⁰

Agomelatiinin on todettu korjaavan häiriintyneitä unen vaiheita sekä ylläpitävän sirkadiaanista rytmiä masentuneilla potilailla⁴¹. Agomelatiini parantaa subjektiivisesti unta venlafaksiiniin verrattuna ja on antidepressiiviseltä teholtaan samankaltainen masennuksen hoidossa¹⁸. Atkin, Comai ja Gobbi toteavat vuonna 2018 julkaistussa katsausartikkelissaan agomelatiinin olevan hyödyllinen vaihtoehto unettomuuden lääkehoidossa, vaikka tutkimustietoa tämän osalta onkin rajoitetusti⁴².

Agomelatiinilla on saatu lupaavia tuloksia raittiiden ja vieroittuneiden alkoholiriippuvaisten unettomuuden hoidossa. Kuudessa viikossa kaikilla yhdeksällä potilaalla Pittsburghin asteikon (Pittsburgh Sleep Quality Index) pistemäärä väheni lähtötilanteeseen verrattuna.⁴³

Agomelatiini on tehokas ja hyvin siedetty lääke unettomuuden hoidossa aikuisilla potilailla, joilla on autismin kirjon häiriö ja älyllinen kehitysvammaisuus. Satunnaistetussa, ristikkäisessä, kolmoissokkoutetussa (sekä potilaat, omaishoitajat että tutkijat olivat sokkoutettuja) ja lumekontrolloidussa tutkimuksessa (23 potilaista) kolmen kuukauden agomelatiinihoidolla potilaiden kokonaisuniaika (total sleep time, TST) kasvoi keskimäärin 83 minuuttia⁴⁴.

Fataalia familiaalista insomniam sairastavan potilaan tapauselostuksessa unen laatu parani, hidasaaltouksen määrä kasvoi ja yöllisten heräämisten määrä väheni agomelatiinihoidon aikana

⁴⁵. Vuonna 2018 julkaistussa kirjallisuuskatsauksessa arvioidaan, että melatoniinia ja melatoniinireseptoriagonisteja voidaan käyttää tilapäisen unettomuuden hoitoon aikaerorasituksesta kärsivillä ⁴⁶.

Melatoniini ja melatoniinireseptoriagonistit ovat mahdollisesti tehokkaita ja turvallisia muiden sairauksien yhteydessä esiintyvän unettomuuden eli komorbidin unettomuuden hoidossa ⁴⁷. Tutkimuksia agomelatiinin tehosta Alzheimerin taudin, neurologisten sairauksien tai metabolisten sairauksien yhteydessä esiintyvän unettomuuden hoidosta ei ole julkaistu.

3.7 Muut sairaudet

Tyyppin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusjakson adjuvanttihoidossa agomelatiini oli teholtaan lumelääkkeen veroinen. Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumekontrolloidussa tutkimuksessa (172 potilasta kummassakin lääkeryhmässä) litiumilla tai valproaatilla hoidetuilla potilailla masennusoireet eivät vähentyneet agomelatiiniadjuvanttihoidolla sen enempää kuin lumelääkkeellä kahdeksan viikon eikä 52 viikon seurannassa. Haittavaikutukset sekä riski mania- tai hypomaniajakson puhkeamiselle hoidon aikana olivat samankaltaiset molemmissa hoitoryhmissä. ⁴⁸ Alustavassa, avoimessa tutkimuksessa (28 potilasta) tyyppin II kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusjakson adjuvanttihoidossa agomelatiini vaikutti olevan tehokas lievittämään masennusoireita liitettynä litium- tai valproaattilääkehoitoon ⁴⁹.

Agomelatiini oli tehokas ja hyvin siedetty hoidettaessa aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriöstä kärsiviä lapsia ja nuoria. Satunnaistetussa ja kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa (50 potilasta) potilaille aloitettiin joko agomelatiini tai metyylyfenidaatti ja hoitoa seurattiin kuusi viikkoa. ADHD-RS-kyselyjen (Teacher and Parent ADHD Rating Scale) oirepisteet vähenivät hoitoryhmien välillä yhtä paljon kuuden viikon seurannassa. ⁵⁰

Alustavassa tutkimuksessa hoidettiin 23 potilasta, joilla oli fibromyalgia- ja masennusoireita, agomelatiinilla 25 tai 50 mg vuorokausiannoksella 12 viikon ajan. Agomelatiini vähensi merkittävästi masennusta, koettua fibromyalgian vakavuutta sekä kivun voimakkuutta, mutta ei parantanut unen laatua. ⁵¹ Toisessa, avoimessa tutkimuksessa hoidettiin muutoin lääkkeettömiä fibromyalgiapotilaita (15 naispotilasta) 25 mg agomelatiinilla 12 viikon ajan.

Potilaiden masennus-, ahdistus- ja kipuoireet vähenivät tilastollisesti merkitsevästi oirekyselyin mitattuna.⁵²

Migreenikohtausten tiheys ja voimakkuus vähenivät 20 migreenipotilaalla, joita hoidettiin 25 mg agomelatiinilla kolmen kuukauden ajan⁵³. Migreenin estolääkehoitona agomelatiini on osoittautunut tehokkaaksi myös yksittäisissä potilastapauksissa^{54, 55}.

Yksittäisten tapauselostusten perusteella agomelatiinilla on saatu onnistuneesti hoidettua pakko-oireisista häiriöistä kärsiviä potilaita, joiden vaste SSRI-lääkitykseen on ollut riittämätön tai SSRI-lääkkeitä ei ole voitu käyttää haittavaikutusten vuoksi^{56, 57, 58}. Avoimessa tutkimuksessa (12 potilasta), jossa SSRI-lääkityillä potilailla hoitovaste oli riittämätön, agomelatiinilisähoidolla pakko-oireet vähenivät keskimäärin 25 prosenttia Yale-Brown Obsessive Compulsive -asteikolla mitattuna 16 viikon seurannassa⁵⁹.

Vimala, Bhutada ja Patel (2014) arvioivat katsausartikkelissaan agomelatiinin olevan ainutlaatuisen vaikutusmekanisminsa vuoksi mahdollisesti hyödyllinen epilepsian ja sen komplikaatioiden hoidossa⁶⁰. Glioblastoomassa ja muissa syövässä, joissa melatoniinireseptorien aktivaation on todettu hidastavan syövän kasvua, agomelatiinilla ja muilla melatoniinireseptoriagonisteilla voi olla terapeutista käyttöä syöpien adjuvanttihoitossa⁶¹.

4 HAITTAVAIKUTUKSET JA LÄÄKEINTERAKTIOT

4.1 Agomelatiinin haittavaikutukset

Agomelatiinin haittavaikutukset ovat usein lieviä tai keskivaikeita ja haittoja esiintyy yleensä hoidon ensimmäisten viikkojen aikana. Lääkkeen käyttöön liittyy maksaentsyymien nousun ja maksavaurion riski, minkä vuoksi maksan toimintakokeita on seurattava (tästä tarkemmin luvussa 4.2). Yleisimmät haittavaikutukset ovat päänsärky, pahoinvointi ja huimaus. Haitat ovat yleensä ohimeneviä.⁸

Agomelatiinilla siedettävyys ruuansulatuskanavan oireiden osalta on hyvä ja lääke on painoneutraali^{9, 62}. Agomelatiinilla on todettu olevan vähemmän seksuaalhaittavaikutuksia kuin venlafaksiinilla hoidettaessa masentuneita potilaita⁶³. Terveillä, vapaaehtoisilla miehillä seksuaalisia haittavaikutuksia oli agomelatiinilla hoidetuilla vähemmän kuin paroksetiinilla

hoidetuilla. Kahdeksan viikon satunnaistetussa ja lumekontrolloidussa tutkimuksessa (92 tutkittavaa) seksuaalihaittojen esiintyvyys oli 25 ja 50 mg agomelatiinilla 4,5 ja 4,8 prosenttia, 20 mg paroksetiinilla 61,9 prosenttia ja lumelääkkeellä hoidetuilla nolla prosenttia.⁶⁴

Agomelatiinilla ei näytä olevan vaikutusta veren hyytymiseen⁶⁵. Kardiovaskulaarihaittavaikutuksia, kuten EKG- tai verenpainemuutoksia, ei olla havaittu^{62,66}. Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumekontrolloidussa tutkimuksessa terveiden vapaaehtoisten nuorten (29 miestä, 31 naista) korjattua QT-aikaa (QTc-aika) seurattiin suuren agomelatiinikerta-annoksen jälkeen. Agomelatiinilla ei havaittu olevan vaikutusta QTc-aikaan.⁶⁷ Yhden potilaan tapauselostuksessa kuitenkin QT-aika pidentyi agomelatiinilla hoidetulla 58-vuotiaalla potilaalla ja QT-aika normalistui lääkkeen lopettamisen jälkeen⁶⁸.

Agomelatiinilla ja muilla melatoniiniagonisteilla hoidetuilla potilailla ei näytä esiintyvän unilääkitykseen liittyvää muistin, oppimisen tai motoristen toimintojen häiriöitä⁶. Agomelatiinilla haittavaikutuksien esiintyvyys ja haittavaikutusten vuoksi keskeyttäneiden määrä on lumelääkkeen luokkaa^{2,69}. Agomelatiini ei aiheuta lääkkeen lopettamiseen liittyviä oireita lääkkityksen äkillisen lopettamisen jälkeen⁶⁹.

4.2 Maksaentsyymien seuranta

Agomelatiinilla hoidetuilla maksaentsyymien alaniini- ja aspartaattiaminotransferaasi (ALAT ja ASAT) seuranta on tarpeen. Maksaentsyymit on tarkastettava ennen hoidon aloitusta sekä kolmen viikon, kuuden viikon, kolmen kuukauden ja kuuden kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta sekä tämän jälkeen tarvittaessa. Yli kolminkertaiset ALAT- ja ASAT-arvot viitearvoihin verrattuna ovat vasta-aihe agomelatiinilääkitykselle ja tällöin hoito on keskeytettävä. Maksan vajaatoiminta, maksasairaus tai kirroosi ovat vasta-aihe lääkehoidolle.⁸ Lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla agomelatiinin huippupitoisuus nousee keskimäärin 60—110 kertaa suuremmaksi kuin terveillä potilailla⁷⁰.

Yhdistetyssä analyysissä (49 tutkimusta) agomelatiinilla hoidetuilla potilailla (7 605 potilasta) ALAT- ja ASAT-arvot kohosivat yli kolminkertaisiksi 25 mg ja 50 mg annoksilla 1,3 prosentilla ja 2,5 prosentilla vastaavasti. Lumelääkkeellä hoidetuilla (1 629 potilasta) maksa-arvot kohosivat 0,5 prosentilla potilaista. Potilailla, joilla maksa-arvot todettiin olevan lievästi koholla ennen hoidon aloitusta, maksa-arvot kohosivat todennäköisemmin yli

kolminkertaisiksi sekä lääke- että lumelääkeryhmässä. Suurimmalla osalla potilaista maksa-arvot kohosivat hoidon ensimmäisten 12 viikon aikana. Mediaaniaika, jossa maksa-arvot laskivat alle kaksinkertaisiksi lääkkeen lopettamisen jälkeen, oli kaksi viikkoa. Huomattava havainto oli myös se, että osalla potilaista maksa-arvot palautuivat lääkkeen jatkamisesta huolimatta.⁷¹

Systemaattisen katsauksen (15 kliinistä tutkimusta) perusteella riski maksaentsyymien nousuun voi olla jopa 4,6 prosenttia agomelatiinilla hoidetuilla. Lumelääkkeellä riski oli suurimmillaan 2,1 prosenttia, essitalopraamilla 1,4 prosenttia, paroksetiinilla 0,6 prosenttia ja sertraliinilla nolla prosenttia.⁷² Laajan PubMed-julkaisuhaun katsauksen (158 artikkelia) perusteella masennuslääkkeillä hoidetuilla maksa-arvot nousevat keskimäärin 0,5—3,0 prosentilla potilaista. Katsauksen perusteella kaikki masennuslääkkeet voivat olla maksatoksisia.⁷³

Vakavampien maksahaittojen, kuten maksan vajaatoiminnan tai hepatiitin, riski agomelatiinilla hoidetuilla on noin 0,01—0,1 prosenttia. Suurimmassa osassa maksavaurio on heptosellulaarinen, jossa kohonneet transaminaasiarvot palautuvat normaaliksi agomelatiinilääkityksen lopettamisen jälkeen. Muutamia kuolemaan tai maksansiirtoon johtaneita tapauksia on raportoitu potilailla, joilla on ollut maksasairauksien riskitekijöitä.⁸

4.3 CYP1A2-entsyymien estäjät ja induktorit

Agomelatiini metaboloituu 90-prosenttisesti CYP1A2-entsyymin kautta. Tämän entsyymien estäjät lisäävät agomelatiinialtistusta siten jopa 60-kertaiseksi. Voimakkaiden CYP1A2-estäjien, kuten fluvoksamiinin ja siprofloksasiinin, käyttö on vasta-aihe agomelatiinilääkitykselle. Estrogeenivalmisteet, kuten etinyyliestradiolia sisältävät yhdistelmäehkäisyvalmisteet, ovat kohtalaisia CYP1A2-estäjiä. Yhteiskäytössä agomelatiinialtistuksen on todettu kasvavan useita kertoja suuremmaksi. Varovaisuutta tulee noudattaa myös muiden kohtalaisten CYP1A2-estäjien, kuten propranololin, kanssa.⁷⁰

Karbamatsepiini on voimakas CYP1A2-induktori. Yhteiskäytössä agomelatiinialtistus pienenee todennäköisesti huomattavasti, vaikkakaan yhteiskäytöstä ei ole tutkimustietoa. Rifampisiini on heikko CYP1A2-induktori sekä vahva CYP2C9/19-induktori ja agomelatiinialtistus pienenee todennäköisesti yhteiskäytössä.⁷⁴

Tupakoinnin on todettu indusoivan CYP1A2-entsyymiä ja agomelatiinialtistus voi siten pienentyä jopa neljännekseen runsaasti tupakoivilla (yli 15 savuketta päivässä) (EMEA 2008). Jo vähäisen tupakoinnin (alle viisi savuketta päivässä) on todettu aiheuttavan entsyymi-induktiota ⁷⁵. Tupakoinnin vaikutuksesta agomelatiinin tehoon on kuitenkin vähän tutkimustietoa. 27 skitsofreniapotilaan tutkimuksessa potilaiden masennusoireita hoidettiin agomelatiinilla psykoosilääkityksen lisäksi. Agomelatiinin teho oli tupakoinnista riippumaton.
⁷⁶

CYP1A2-isoentsyymien ja muiden sytokromi P450-entsyymien polymorfismin on todettu vaikuttavan agomelatiinin altistukseen ja farmakokinetiikkaan ^{77, 78}. Polymorfismi voi siten ainakin osin selittää yksilöiden välistä vaihtelua agomelatiinin tehossa.

4.4 Yhteiskäyttö

Agomelatiinilla ei ole todettu olevan lääkeinteraktioita pois lukien yllä mainitut CYP1A2-entsyymien estäjät ja induktorit. Agomelatiinin haittavaikutusprofiilin ja metabolian vuoksi lääkkeen käyttö voi olla edullista useilla potilasryhmillä. Agomelatiinilla ei ole serotonergisiä eikä antikolinergisiä haittavaikutuksia. Yhteiskäyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa näyttää olevan turvallista. Suurentunutta riskiä serotoniinisyndroomaan ei näytä olevan käytettäessä samanaikaisesti esimerkiksi tramadolia.

Agomelatiinin sedatiivisen vaikutuksensa vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä samanaikaisesti bentsodiatsepiinejä ja muita rauhoittavia lääkkeitä. Alkoholin ja agomelatiinin samanaikaista käyttöä ei suositella. Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joilla on maksasairauden tai rasvamaksan riskitekijöitä, kuten ylipainoa, lihavuutta, alkoholin runsasta käyttöä, diabetes tai käytettäessä maksavaurion riskiä lisääviä lääkkeitä.

5 TAPAUSSÉLOSTUKSET

5.1 Potilas 1

25-vuotias mies saapui lääkärin vastaanotolle masennusoireilun vuoksi. Potilaalla ei ollut todettuja sairauksia eikä säännöllisiä lääkityksiä. Potilas oli normaalipainoinen, hän nuuskasi säännöllisesti muttei tupakoinut. Haastattelussa potilas kertoi oireilun kestäneen noin kolme kuukautta ja oireilu alkoi pian uuden työsuhteen alkamisen jälkeen. Potilas koki mielialansa madaltuneeksi ja hänen kiinnostuksensa harrastuksiinsa oli vähentynyt. Itsetuhoisia ajatuksia potilaalla ei ollut. Potilaalla oli keskittymisvaikeuksia sekä vaikeuksia nukahtaa. Ruokahalun tai painon muutoksia ei ollut. Potilas käytti alkoholia noin kerran kuukaudessa humaltumistarkoituksessa, mutta muita maksasairauden riskitekijöitä ei ollut.

Potilaalle diagnosoitiin lievä masennus. Laboratoriokokeissa perusverenkuva, tyreotropiini ja alaniiniaminotransferaasi olivat viitearvoissa. Potilas oli halukas aloittamaan masennuslääkityksen ja hänelle aloitettiin agomelatiini annoksella 25 mg päivässä sekä ohjelmoitiin maksa-arvojen seuranta. Sairausloman tarvetta ei ollut. Seurannassa maksa-arvot eivät nousseet lääkityksen aloittamisen jälkeen. Potilas raportoi kuuden viikon hoidon jälkeen mielialansa palautuneen miltei normaaliksi. Merkittävimmäksi hyödyksi potilas raportoi nukahtamisen helpottuneen eikä haittavaikutuksia ollut. Lääkitystä päätettiin jatkaa puolen vuoden ajan.

5.2 Potilas 2

42-vuotias nainen hakeutui lääkärin vastaanotolle pitkittyneen väsymyksen ja ahdistuksen vuoksi. Potilaalla oli verenpaineauti ja säännöllisenä lääkityksenä angiotensiinikonvertaasin estäjä, jolla verenpaineet olivat hoitotasapainossa. Potilas oli lihava, hän ei tupakoinut ja vastaanotolla hän raportoi käyttävänsä alkoholia noin 3—4 annosta viikossa. Tarkemmassa anamneesissa potilas kertoi väsymysoireilun kestäneen jo puolen vuoden ajan. Potilas työskenteli lähihoitajana ja hän oli viime aikoina huomannut työssään unohtevansa asioita ja kokevansa vaikeuksia keskittyä hoitotehtäviinsä. Kotityöt olivat myös pääosin jääneet tekemättä. Potilas oli lohtusyöjä ja tästä syystä paino oli noussut muutaman kilogramman parissa kuukaudessa. Potilas koki masennusta ja hänellä oli noin kerran kuukaudessa kuolemantoiveita, mutta hän kiisti itsetuhoaikeet. Ahdistavaa oloa esiintyi lähinnä iltaisin ja

hänellä oli tästä syystä vaikeuksia nukahtaa. Ahdistusta esiintyi miltei päivittäin. Potilas luonnehti itseään murehtijaksi ja kertoi, että ahdistuneisuutta oli esiintynyt jo nuoruudessa ja tuolloin hänellä oli ollut jokin SSRI-lääke käytössä lyhyen aikaa. Lääkitys oli kuitenkin jouduttu lopettamaan haittavaikutusten vuoksi.

Potilaalla todettiin keskivaikea masennus. Potilas ei halunnut aloittaa SSRI-lääkettä aikaisempien kokemustensa perusteella ja yhteisymmärryksessä potilaalle aloitettiin agomelatiini annoksella 25 mg päivässä. Edeltävästi laboratoriotutkimuksissa ei todettu poikkeavaa. Potilaalle ohjelmoitiin kliininen kontrollikäynti kahden viikon päähän sekä maksa-arvojen seuranta ja kirjoitettiin kahden viikon sairausloma. Potilasta ohjeistettiin olemaan yhteydessä, mikäli oireilu tämän kahden viikon aikana pahenisi.

Potilas jätti soittopyynnön lääkärille kolmen päivän jälkeen. Hän kertoi, että ahdistusoireilu oli lisääntynyt agomelatiinilääkityksen aloittamisen jälkeen. Lisääntynyttä itsetuhoisuutta ei ollut. Lievää päänsärkyä ja pahoinvointia esiintyi myös aamuisin. Potilaan kanssa päädyttiin jatkamaan lääkettä ja kliinistä kontrollikäyntiä aikaistettiin. Tällä käynnillä potilas koki ahdistuksen jo hieman lievittyneen, mutta potilas ei ollut työkykyinen ja sairauslomaa jatkettiin kestämään yhteensä neljä viikkoa. Haittavaikutuksia ei tämän jälkeen enää esiintynyt. Potilaalle aloitettiin lyhytterapia työterveyspsykologilla ja potilas pääsi palaamaan töihin alkuun osasairauspäivärahan turvin. Maksa-arvot eivät nousseet seurannan aikana.

6 POHDINTA

Agomelatiini on osoittautunut tehokkaaksi lääkkeeksi masennuksen ja yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoidossa. Alustavissa sekä avoimissa tutkimuksissa agomelatiinilla on saatu lupaavia tuloksia myös muiden sairauksien hoidossa. Melatonergisen vaikutuksensa vuoksi agomelatiini auttaa nukahtamaan ja parantaa unen laatua aiheuttamatta liiallista uneliaisuutta seuraavana päivänä.

Siedettävyydeltään ja haittavaikutusprofiililtaan agomelatiini eroaa edukseen muista masennuslääkkeistä. Seksuaalihaittavaikutuksia, ruuansulatuskanavan oireita tai kardiovaskulaarihaittoja ei esiinny ja lääke on painoneutraali. Yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa on vähän, joten agomelatiini on hyvä vaihtoehto esimerkiksi kipulääkityillä potilailla. On huomioitava, että tupakointi vähentää agomelatiinialtistusta.

Agomelatiinin käyttöön liittyy riski maksaentsyymien nousuun ja maksavaurioon. Maksaentsyymien seuranta on siten tarpeen hoidon aikana. Maksasairaus, kirroosi tai yli kolminkertaiset ALAT- tai ASAT-arvot ovat vasta-aihe agomelatiinihoidolle. Potilailla, joilla on maksasairauksien riskitekijöitä, kuten ylipainoa, lihavuutta tai alkoholin liikakäyttöä, on lääkityksen aloittamista harkittava tarkkaan.

FinTerveys 2017 -tutkimuksen mukaan lähes joka toinen aikuinen on vyötärölihava, 72 prosenttia miehistä ja 63 prosenttia naisista on vähintään ylipainoisia ja lihavia on yli neljännes¹. Lihavuus lisää riskiä rasvamaksaan ja maksaentsyymien nousuun. Lisäksi psykiatristen häiriöiden, alkoholin liikakäytön ja tupakoinnin samanaikainen esiintyvyys on tavallista. Masennuksesta ja ahdistuneisuushäiriöistä kärsivillä potilailla jopa 10-30 prosentilla on samanaikainen alkoholiongelmia⁷⁹. Mielialahäiriöistä kärsivät tupakoivat noin kaksi kertaa muita todennäköisemmin⁸⁰ ja esimerkiksi ahdistuneisuushäiriöistä kärsivistä päivittäin tupakoi 30-46 prosenttia²¹. Nämä tekijät on otettava huomioon mielialälääkityksen valinnassa ja voivat rajoittaa agomelatiinin käyttöä.

Agomelatiinilla on haittavaikutuksia muita masennuslääkkeitä vähemmän, mikä voi parantaa potilaan sitoutumista masennuslääkehoitoon. Potilaan riskitekijöiden huomioiminen on tärkeää masennuslääkkeen valinnassa, eikä agomelatiini välttämättä sovellu ensilinjan lääkkeeksi potilaille, joilla on maksasairauksien riskitekijöitä. Kaiken kaikkiaan agomelatiini on ainutlaatuisen vaikutusmekanisminsa vuoksi hyödyllinen vaihtoehto masennuslääkkeiden kirjossa.

LÄHTEET

1. Koponen P, Borodulin K, Lundqvist A, Sääksjärvi K, Koskinen S toim. Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa – FinTerveys 2017-tutkimus. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos, Raportti 4/2018.
2. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G ym. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018;391(10128):1357-66.
3. Stein DJ, Ahokas AA, de Bodinat C. Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(5):561-6.
4. Stein DJ, Ahokas A, Márquez MS ym. Agomelatine in generalized anxiety disorder: an active comparator and placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(4):362-8.
5. Korpi ER, Piepponen P. Agomelatiini. Kirjassa: Ruskoaho H, Hakkola J, Huupponen R ym. toim. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia, 5. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2019.
6. Liu J, Clough SJ, Hutchinson AJ, Adamah-Biassi EB, Popovska-Gorevski M, Dubocovich ML. MT1 and MT2 Melatonin Receptors: A Therapeutic Perspective. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2016;56:361-83.
7. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F ym. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;306(3):954-64.
8. European Medicines Agency. Valdoxan : EPAR – Product Information, Annex I - Summary of Product Characteristics. (päivitetty 12.7.2019)
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/valdoxan-epar-product-information_en.pdf
9. de Bodinat C, Guardiola-Lemaitre B, Mocaër E, Renard P, Muñoz C, Millan MJ. Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(8):628-42.
10. Souêtre E, Salvati E, Belugou JL ym. Circadian rhythms in depression and recovery: evidence for blunted amplitude as the main chronobiological abnormality. *Psychiatry Res*. 1989;28(3):263-78.

11. Germain A, Kupfer DJ. Circadian rhythm disturbances in depression. *Hum Psychopharmacol*. 2008;23(7):571-85.
12. Yous S, Andrieux J, Howell HE ym. Novel naphthalenic ligands with high affinity for the melatonin receptor. *J Med Chem*. 1992;35(8):1484-6.
13. Ying SW, Rusak B, Delagrang P, Mocaer E, Renard P, Guardiola-Lemaitre B. Melatonin analogues as agonists and antagonists in the circadian system and other brain areas. *Eur J Pharmacol*. 1996;296(1):33-42.
14. Audinot V, Mailliet F, Lahaye-Brasseur C ym. New selective ligands of human cloned melatonin MT1 and MT2 receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2003;367(6):553-61.
15. Kräuchi K, Cajochen C, Möri D, Graw P, Wirz-Justice A. Early evening melatonin and S-20098 advance circadian phase and nocturnal regulation of core body temperature. *Am J Physiol*. 1997;272(4 Pt 2):1178.
16. Cajochen C, Kräuchi K, Möri D, Graw P, Wirz-Justice A. Melatonin and S-20098 increase REM sleep and wake-up propensity without modifying NREM sleep homeostasis. *Am J Physiol*. 1997;272(4 Pt 2):1189.
17. Lôo H, Hale A, D'haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT(2C) antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17(5):239-47.
18. Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(11):1723-32.
19. Kasper S, Hajak G, Wulff K ym. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind comparison with sertraline. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(2):109-20.
20. Fimea. Valdoxan® (agomelatiini) aikuispotilaiden vakavien masennustilojen hoidossa. (viitattu 24.11.2019) https://www.fimea.fi/documents/160140/744738/28041_Valdoxan-Physician_s_guide-FI.pdf
21. Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M, Partonen T. Psykiatria, 12. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2017.
22. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Depressio. Käypä hoito -suositus. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2016 (viitattu 24.11.2019). www.kaypahoito.fi

23. Guaiana G, Gupta S, Chiodo D, Davies SJC, Haederle K, Koesters M. Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(12):CD008851.
24. Taylor D, Sparshatt A, Varma S, Olofinjana O. Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. *BMJ.* 2014;348:g1888.
25. Heun R, Ahokas A, Boyer P, Giménez-Montesinos N, Pontes-Soares F, Olivier V. The efficacy of agomelatine in elderly patients with recurrent major depressive disorder: a placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2013;74(6):587-94.
26. Demyttenaere K, Corruble E, Hale A, Quera-Salva M, Picarel-Blanchot F, Kasper S. A pooled analysis of six month comparative efficacy and tolerability in four randomized clinical trials: agomelatine versus escitalopram, fluoxetine, and sertraline. *CNS Spectr.* 2013;18(3):163-70.
27. Goodwin GM, Rouillon F, Emsley R. Long-term treatment with agomelatine: prevention of relapse in patients with major depressive disorder over 10 months. *European Neuropsychopharmacology.* 2008;18(4):338-9.
28. Geddes JR, Carney SM, Davies C ym. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet.* 2003;361(9358):653-61.
29. Pjrek E, Winkler D, Konstantinidis A, Willeit M, Praschak-Rieder N, Kasper S. Agomelatine in the treatment of seasonal affective disorder. *Psychopharmacology (Berl).* 2007;190(4):575-9.
30. Nussbaumer-Streit B, Greenblatt A, Kaminski-Hartenthaler A ym. Melatonin and agomelatine for preventing seasonal affective disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;6:CD011271.
31. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Psykiatriyhdistys ry:n ja Suomen Nuorisopsykiatrisen yhdistyksen asettama työryhmä. Ahdistuneisuushäiriöt. Käypä hoito -suositus. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2019 (viitattu 24.11.2019). www.kaypahoito.fi
32. Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, Liu Y, Cheng Z, Freemantle N. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2019;393(10173):768-77.
33. Stein DJ, Ahokas A, Albarran C, Olivier V, Allgulander C. Agomelatine prevents relapse in generalized anxiety disorder: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(7):1002-8.

34. Stein DJ, Khoo J, Ahokas A ym. 12-week double-blind randomized multicenter study of efficacy and safety of agomelatine (25-50 mg/day) versus escitalopram (10-20 mg/day) in out-patients with severe generalized anxiety disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2018;28(8):970-9.
35. Stein DJ, Ahokas A, Jarema M ym. Efficacy and safety of agomelatine (10 or 25 mg/day) in non-depressed out-patients with generalized anxiety disorder: A 12-week, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017;27(5):526-37.
36. Huijbregts KM, Batelaan NM, Schonenberg J, Veen G, van Balkom AJ. Agomelatine as a novel treatment option in panic disorder, results from an 8-week open-label trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2015;35(3):336-8.
37. Levitan MN, Papelbaum M, Soares G ym. Agomelatine in Panic Disorder: A 6-Week Follow-Up Case Series. *J Clin Psychopharmacol.* 2016;36(4):395-6.
38. Crippa JAS, Hallak JEC, Zuardi AW, Chagas MHN, Quevedo J, Nardi AE. Agomelatine in the treatment of social anxiety disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010;34(7):1357-8.
39. Alberti S, Chiesa A, Andrisano C, Serretti A. Insomnia and somnolence associated with second-generation antidepressants during the treatment of major depression: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2015;35(3):296-303.
40. Quera-Salva M, Vanier B, Laredo J ym. Major depressive disorder, sleep EEG and agomelatine: an open-label study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2007;10(5):691-6.
41. Quera-Salva M, Lemoine P, Guilleminault C. Impact of the novel antidepressant agomelatine on disturbed sleep-wake cycles in depressed patients. *Hum Psychopharmacol.* 2010;25(3):222-9.
42. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications, and Discovery. *Pharmacol Rev.* 2018;70(2):197-245.
43. Grosshans M, Mutschler J, Luderer M, Mann K, Kiefer F. Agomelatine is effective in reducing insomnia in abstinent alcohol-dependent patients. *Clin Neuropharmacol.* 2014;37(1):6-8.
44. Ballester P, Martínez MJ, Javaloyes A ym. Sleep problems in adults with autism spectrum disorder and intellectual disability. *Autism Res.* 2019;12(1):66-79.
45. Froböse T, Slawik H, Schreiner R ym. Agomelatine improves sleep in a patient with fatal familial insomnia. *Pharmacopsychiatry.* 2012;45(1):34-6.
46. Cingi C, Emre IE, Muluk NB. Jetlag related sleep problems and their management: A review. *Travel Med Infect Dis.* 2018;24:59-64.

47. Laudon M, Frydman-Marom A. Therapeutic effects of melatonin receptor agonists on sleep and comorbid disorders. *Int J Mol Sci.* 2014;15(9):15924-50.
48. Yatham LN, Vieta E, Goodwin GM ym. Agomelatine or placebo as adjunctive therapy to a mood stabiliser in bipolar I depression: randomised double-blind placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry.* 2016;208(1):78-86.
49. Fornaro M, McCarthy MJ, De Berardis D ym. Adjunctive agomelatine therapy in the treatment of acute bipolar II depression: a preliminary open label study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013;9:243-51.
50. Salardini E, Zeinoddini A, Kohi A ym. Agomelatine as a Treatment for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents: A Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2016;26(6):513-9.
51. Calandre EP, Slim M, Garcia-Leiva JM, Rodriguez-Lopez CM, Torres P, Rico-Villademoros F. Agomelatine for the treatment of patients with fibromyalgia and depressive symptomatology: an uncontrolled, 12-week, pilot study. *Pharmacopsychiatry.* 2014;47(2):67-72.
52. Bruno A, Micò U, Lorusso S ym. Agomelatine in the treatment of fibromyalgia: a 12-week, open-label, uncontrolled preliminary study. *J Clin Psychopharmacol.* 2013;33(4):507-11.
53. Tabeeva GR, Sergeev AV, Gromova SA. Possibilities of preventive treatment of migraine with the MT1- and MT2 agonist and 5-HT2c receptor antagonist agomelatin (valdoxan). *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2011;111(9):32-6.
54. Plasencia-García BO, Romero-Guillena SL, Quirós-López A, Ruiz-Doblado S. Agomelatine and migraine management: a successfully treated case series. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2015;5(4):243-5.
55. Guglielmo R, Martinotti G, Di Giannantonio M, Janiri L. A possible new option for migraine management: agomelatine. *Clin Neuropharmacol.* 2013;36(2):65-7.
56. Fornaro M. Switching from serotonin reuptake inhibitors to agomelatine in patients with refractory obsessive-compulsive disorder: a 3 month follow-up case series. *Ann Gen Psychiatry.* 2011;10(1):5.
57. De Berardis D, Serroni N, Marini S ym. Agomelatine augmentation of escitalopram therapy in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a case report. *Case Rep Psychiatry.* 2012;2012:642752.
58. Antoniadis D, Floros GD, Nikolaidis N, Garyfallos G. Response to agomelatine: treatment of an obsessive skin picking episode. *Ann Clin Psychiatry.* 2013;25(3):228-9.

59. Tzavellas E, Karaiskos D, Ilias I, Liappas I, Paparrigopoulos T. Agomelatine augmentation in obsessive compulsive disorder: a preliminary report. *Psychiatriki*. 2014;25(3):179-84.
60. Vimala PV, Bhutada PS, Patel FR. Therapeutic potential of agomelatine in epilepsy and epileptic complications. *Med Hypotheses*. 2014;82(1):105-10.
61. Kast RE. Agomelatine or ramelteon as treatment adjuncts in glioblastoma and other M1- or M2-expressing cancers. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2015;19(2):157-62.
62. Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, Vieta E, Fava GA. The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychother Psychosom*. 2016;85(5):270-88.
63. Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K, Rasmussen J. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(3):329-33.
64. Montejo AL, Prieto N, Terleira A ym. Better sexual acceptability of agomelatine (25 and 50 mg) compared with paroxetine (20 mg) in healthy male volunteers. An 8-week, placebo-controlled study using the PRSEXDQ-SALSEX scale. *J Psychopharmacol (Oxford)*. 2010;24(1):111-20.
65. Shimohina NY, Petrova MM, Savchenko AA, Piliugina MS. An effect of valdoxan on the hemostasis in patients with acute coronary syndrome in the combination with anxiety and depressive disorders. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2015;115(2):30-6.
66. Howland RH. A benefit-risk assessment of agomelatine in the treatment of major depression. *Drug Saf*. 2011;34(9):709-31.
67. Donazzolo Y, Latreille M, Caillaud M, Mocaer E, Seguin L. Evaluation of the effects of therapeutic and suprathreshold doses of agomelatine on the QT/QTc interval: a phase I, randomized, double-blind, placebo-controlled and positive-controlled, crossover thorough QT/QTc study conducted in healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2014;64(5):440-51.
68. Kozian R, Syrbe G. QTc prolongation during treatment with agomelatine. *Psychiatr Prax*. 2010;37(8):405-7.
69. Goodwin GM, Emsley R, Rembry S, Rouillon F. Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(8):1128-37.
70. European Medicines Agency. CHMP Assessment Report for Valdoxan. (päivitetty 17.3.2009) https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/valdoxan-epar-public-assessment-report_en.pdf

71. Perlemuter G, Cacoub P, Valla D ym. Characterisation of Agomelatine-Induced Increase in Liver Enzymes: Frequency and Risk Factors Determined from a Pooled Analysis of 7605 Treated Patients. *CNS Drugs*. 2016;30(9):877-88.
72. Freiesleben SD, Furczyk K. A systematic review of agomelatine-induced liver injury. *J Mol Psychiatry*. 2015;3(1):4.
73. Voican CS, Corruble E, Naveau S, Perlemuter G. Antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians. *Am J Psychiatry*. 2014;171(4):404-15.
74. European Medicines Agency. Valdoxan/Thymanax. Assessment report for a variation including a contraindication (päivitetty 10.12.2013)
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/valdoxan-h-c-915-psuv-0017-epar-assessment-report-variation_en.pdf
75. Rouhos A, Raaska K. Tupakointi ja lääkeinteraktiot. *Duodecim* 2012; 128: 1073–80.
76. Englisch S, Jung HS, Lewien A ym. Response to Agomelatine Treatment is Independent of Smoking Status and Dosage: Results From the AGOPSYCH Study. *Pharmacopsychiatry*. 2019;52(3):142-6.
77. Saiz-Rodríguez M, Ochoa D, Belmonte C ym. Polymorphisms in CYP1A2, CYP2C9 and ABCB1 affect agomelatine pharmacokinetics. *J Psychopharmacol (Oxford)*. 2019;33(4):522-31.
78. Song L, Du Q, Jiang X, Wang L. Effect of CYP1A2 polymorphism on the pharmacokinetics of agomelatine in Chinese healthy male volunteers. *J Clin Pharm Ther*. 2014;39(2):204-9.
79. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Päihdelääketieteen yhdistyksen asettama työryhmä. Alkoholiongelmaisen hoito. Käypä hoito -suositus. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2015 (viitattu 24.11.2019). www.kaypahoito.fi
80. Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. Smoking and mental illness: A population-based prevalence study. *JAMA*. 2000;284(20):2606-10.